环状 RNA 的结构和功能特性及其与胃癌发生的关系

姚立鹏[1,2]，葛炜[1]，胡英君[1]，骆海燕[1]，吴珊珊[1]，林飞蕾[1]，郭俊明[2]

1 宁波卫生职业技术学院，浙江 宁波 315000　2 宁波大学医学院生物化学与分子生物学研究所、浙江省病理生理学技术研究重点实验室，浙江 宁波 315211

摘 要：环状 RNA 是一类新发现以共价键形成环状结构的 RNA 分子，没有 5'帽和 3'尾，具有高度的序列保守性和稳定性，不易被核酸外切酶降解，在转录或转录后水平发挥基因表达调控的作用。近年来，环状 RNA 已被发现与许多肿瘤包括胃癌发生密切相关。本文首先介绍环状 RNA 形成、分类、分子特征和功能，然后从环状 RNA 与胃癌发生、环状 RNA 与胃癌诊断、以及环状 RNA 在胃癌治疗中的作用等 3 个方面阐述环状RNA 与胃癌的关系。

关键词： 环状 RNA，胃癌，基因表达，肿瘤

The structural and functional characteristics of circular RNAs and their relationships with gastric cancer

Yao Li-peng[1,2], Ge Wei[1], Hu Ying-jun[1], Luo Hai-yan[1], Wu Shan-shan[1], Lin Fei-lei[1], Guo Jun-ming[2]

1. Ningbo College of Health Sciences，Ningbo 315000, *Zhejiang, China*　*2 Department of Biochemistry and Molecular Biology, Zhejiang Key Laboratory of Pathophysiology, Medical School of Ningbo University, Ningbo* 315211, *Zhejiang, China*

Abstract: Circular RNAs (circRNAs) are a newly discovered RNA molecules, which are widely distributed in mammalian cells. They do not have 5'cap and 3' tail, but have a high degree of

---

第一作者：姚立鹏 (1984 —)，性别：女，籍贯：安徽省蚌埠市人，民族：汉族，职称：医师，学位：硕士，研究方向：消化系统肿瘤。

通讯作者: 郭俊明. Tel/Fax: +86-574-87600758; E-mail: guojunming@nbu.edu.cn

浙江省病理生理学技术研究重点实验室开放基金(No．201701)资助，浙江省公益技术研究社会发展(No. 2016C33177)，宁波市科技创新团队项目(No. 2017C110019)，国家自然科学基金(No. 81772279)资助。

sequence conservation and stability, and not easy to be degraded by RNA exonuclease. What's more, they not only can regulate the expression of genes, but also play a regulatory role at transcriptional or transcriptional levels. In recent years, circRNAs have been found to be associated with many tumors including gastric cancer. This paper will first introduce the formation, classification, molecular characterization and function of circRNAs. Then, the relationships between circRNAs and gastric cancer are analyzed from three aspects: the correlations between circRNAs and gastric cancer occurrence, the values of circRNAs in the diagnosis of gastric cancer, and the roles of circRNAs in the treatment of gastric cancer.

Keyword: circRNA; gastric cancer; gene expression; tumor

胃癌是我国及世界常见恶性肿瘤之一。据统计，全球每年约有 100 万胃癌新发病例，每年因胃癌死亡的人数为 80 万人[1]。胃癌具有起病隐匿、易转移、早期易漏诊和高复发率等特点[2-3]。由于传统的血浆癌胚抗原（carcinoembryonic antigen，CEA）或糖类抗原 19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)都属于非器官特异性肿瘤相关抗原，在胃癌的筛查中的特异性与敏感性都较低，现阶段胃癌的诊断仍依赖于内镜检查。然而，内镜检查有一定的并发症和禁忌症，并不能为所有人接受。因此，寻找新的肿瘤标志物以提高胃癌早期诊疗率意义重大。近年来研究发现，环状 RNA (Circular RNA, circRNA)可充当微小 RNA (MicroRNA, miRNA)分子的“海绵”[4-5]，间接参与肿瘤的发生、发展过程，并且 circRNA 在胃癌组织中与癌旁组织表达量存在差异，因此，circRNA 有望成为新的肿瘤分子标志物，在胃癌诊疗中发挥重要作用。

本文就 circRNA 与胃癌之间关系的最新研究进展，从 circRNA 与胃癌发生的相关性、circRNA 在胃癌诊断方面的应用价值、以及 circRNA 在胃癌治疗方面的作用等 3 个方面作一综述。

1 circRNA 概况

1.1 circRNA 的形成与分类

circRNA 最早被认为是 RNA 剪切拼接错误产生的[6]，但随着科学技术的发展，越来越多的研究显示 circRNA 剪接机制是复杂的，同一个基因位点可以通过选择性环化产生不同类型的 circRNA[7-8]，这一特点将使 circRNA 在调控基因表达方面更加灵活和方便。目前，人类细胞中 circRNA 主要来自单个

或多个外显子，即外显子序列形成的 circRNA (Exonic circular RNA, ecircRNA)。此外，其他三种类型的 circRNA 分别是：内含子序列形成的 circRNA (Circular intronic RNA, ciRNA)、内含子序列和外显子序列共同形成的 circRNA（exon-intron circRNA，EIciRNA)、以及转运 RNA(Transfer Ribonucleic Acid，tRNA）内含子通过 tRNA 前体剪接形成的 circRNA（tRNA intronic circRNA ，tricRNA)。

上述 4 种 circRNA 的生成方式各不相同（图 1)。ecircRNA 通过外显子跳跃，3’端剪切供体与 5’端剪切受体结合，产生包含外显子的套索，然后内含子被切除形成[9]。EIciRNAs 是通过内含子之间的碱基配对，pre-mRNA 剪切拼接形成。在形成 ecircRNA 时，如果保留了内含子序列则会产生 EIciRNA；反之，在形成 EIciRNA 时，如果 EIciRNA 中的内含子可被切除也可形成 ecircRNA[9]。ciRNA 通过套索驱动环化生成， ciRNA 的形成过程中存在一些共有的保守序列，如：5’剪切位点附近存在一段 7 nt 左右富含 GU 碱基的结构，分支点附近存在一段 11 nt 左右富含 C 碱基的结构[10]。研究发现，在 ciRNA 的形成过程中，关键序列是环化正常进行所必需的[10]。tricRNA 则是由 tRNA 内含子通过 tRNA 前体剪接形成的[11]。

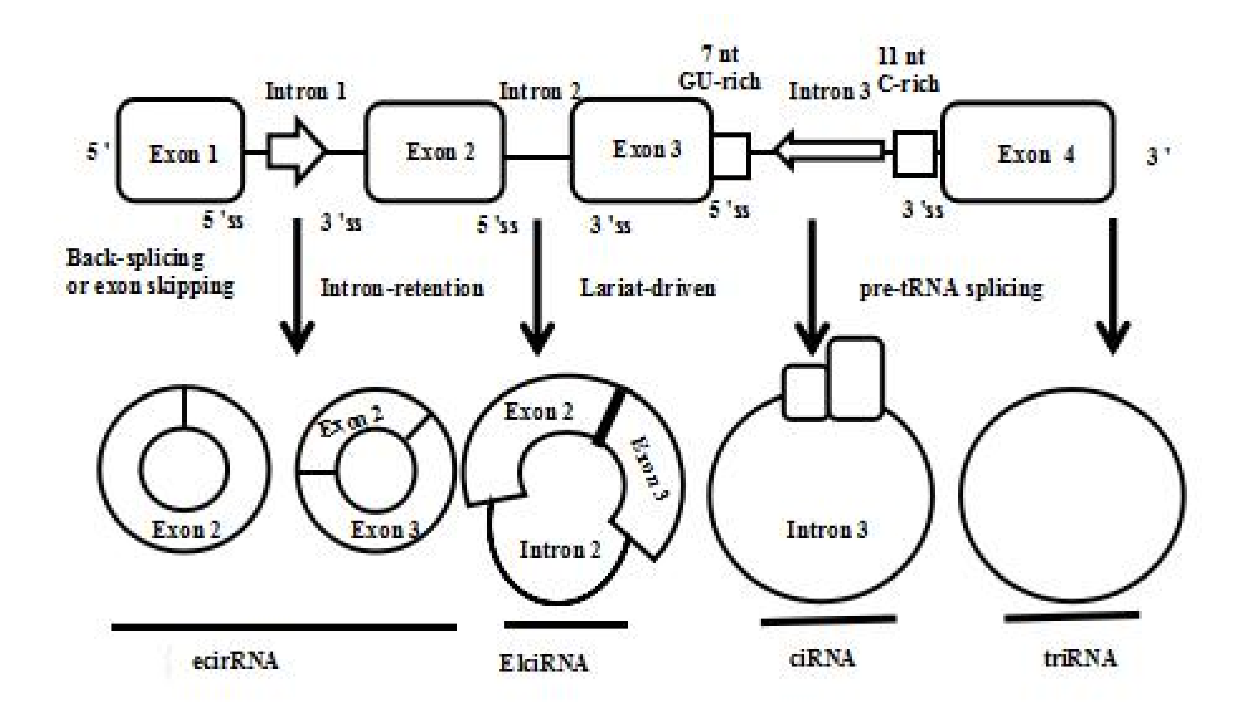


图 1　环状 RNA 的生成方式

Fig. 1　Models of circRNA formation

1.2 circRNA 的分子特征

circRNA 在细胞中广泛存在[9, 12]，目前在人类细胞中有 100 000 种以上的 circRNA 已经被识别（表 1）。circRNA 具有以下分子特征：没有 5'帽和 3'尾，以共价键形成环状结构；大部分属于非编码 RNA，主要由外显子衍生而来；同一个基因位点可以通过选择性环化产生不同类型的 circRNA；形

成过程与前体 mRNA 的剪接彼此竞争，且受到剪接因子的调控；在哺乳动物细胞中具有高度的序列保守性和稳定性，不易被核酸外切酶降解；表达水平差异大，在组织细胞中的具有特异性表达及时空特异性表达；大多数位于细胞质中，同时也在人体的血液、唾液、外泌体等中广泛存在；可调控基因的表达，在转录或转录后水平发挥调控作用[13-14]。circRNA 的分子特征决定它有可能未来作为临床诊断和预测疾病预后的生物标志物。

表 1 人类细胞中已鉴定出的 circRNA 数量

Table 1 Numbers of identified circRNAs in human cells

Species	Sequencing samples	CircRNAs' number	References
Homo sapiens	fetal head	1184	[9]
	19 and 37 weeks female fetal cerebellum	21071	
	20 and 22 weeks male fetuses diencephalon	24632	
	20 and 22 weeks female fetal frontal lobe	38983	
	22 weeks male fetuses and 20 weeks female fetuses occipital lobe	31085	
	24 weeks female fetuses and 22 weeks parietal male fetuses	23303	
	20 and 24 weeks female fetuses temporal lobe	21835	[10]
	Human neuroblastoma cells SH-SY5Y	4264	[15]
	Human fibroblasts Hs68 cell line	7771	
	H9 cell line	103	

Cell line including A549,AG04450,BJ,GM12878,H1-hESC,HeLa S3,HepG2, HMEC, HSMM, HUVEC, K562, MCF-7, NHEK, NHLF and SK-N-SHRA	181535	
CD19+, CD34+, HEK293 and Neutrophil cell line	2487	[4]
cell-free saliva, CFS	>400	[16]

1.3 circRNA 的主要功能

充当 miRNA 海绵是 circRNA 最典型的一个功能。miRNA 是生物体内普遍存在的一种调控性非编码 RNA（Non-coding RNA，ncRNA)，它们通常在转录后水平通过降解或者抑制目标 mRNA 来影响成百上千的致病基因的表达[17]。因此，研究 circRNA 的 miRNA 海绵作用或许可以解释某些疾病发生的分子机理。在充当 miRNA 分子“海绵”circRNA 中，最具代表性的 miRNA“海绵”是 Sry (Sex-determining region Y)基因相关的睾丸特异性 circRNA 和小脑退化相关蛋白 1 反义转录物(antisense to the cerebellar degeneration-related protein1 transcript，CDR1as)。CDR1as 含 74 个 miR-7 结合位点，对 miR-7 起负调控作用[18]。当 CDR1as 过表达时， miR-7 靶基因的表达水平就会上升；反之，当抑制 CDR1as 表达时，miR-7 靶基因的表达水平就会降低[19]。Sry 基因相关的睾丸特异性 circRNA 含 16 个 miR-138 的结合位点[18]，它具有与 CDR1as 类似的调控方式，可与 miR-138 相互作用来调控 miR-138 靶基因的表达。

circRNA 还被发现可以通守顺式作用调控疾病相关母系基因的转录，影响母系基因及其靶基因的表达，为相应疾病的治疗提供了一种新思路[8, 20-23]。其中，比较经典的例子是锚蛋白重复结构域 52(ci-ankyrin repeatdomain 52，ci-ankrd52)，它作为聚合酶Ⅱ复合体的正向调节因子，聚集了自身编码基因的转录位点，可正向调节 RNA 聚合酶Ⅱ复合体的转录活性，对母系基因发挥顺式调节作用[10]。 circRNA 也可调节成熟 mRNA 的稳定性，有些 circRNA 还具有保护细胞免受外源病原体入侵的功能，如敲除 mcircRasGEF1B（一种脂多糖诱导产生的 circRNA）的表达之后，脂多糖诱导的细胞间黏附分子 1

的表达也会减少，以保护细胞免受外源病原体感染[24]。

此外，circRNA 也可以通过与蛋白质相互作用参与多种生理过程的调控。例如，circ-Foxo3 可以通过与黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)及人低氧诱导因子 1α(hypoxia inducible factor 1α,HIF1α)等蛋白质的相互作用，调控相应抗性过程[25]。circRNA 分子与蛋白质的相互作用同样可被用于疾病的治疗。Bohjanen 等设计了一种能够特异性结合反式激活调控蛋白(transactivating regulatory protein, Tat)的 circRNA 分子来抑制 1 型人类免疫缺陷病毒(Human immunodeficiency virus type 1, HIV-1)基因的表达[26]。

不同于绝对意义上的 ncRNA，在某些特定条件下 circRNA 可以翻译为有功能的蛋白质。Abe[27]等研究发现，有些 circRNA 可通过滚环扩增(rolling circle amplification, RCA)机理产生丰富的蛋白质产物，提示 circRNA 在人类细胞中的翻译频率可能远远高于之前的预测。细胞质中的 circRNA 一旦内部核糖体进入位点被启动，也能参与蛋白质的翻译。例如，丁型肝炎病毒(hepatitis D virus, HDV)核心含单股负链共价闭合的 circRNA 就可以翻译成 HDV 抗原[7]。

综上，circRNA 的功能主要体现在 4 方面：充当 miRNA 分子“海绵”、调控基因的转录、与 RNA 结合蛋白相互作用及参与蛋白质翻译(图 2)。此外，基于 circRNA 异常稳定的结构，circRNA 可能还有其他未知的生物学功能。

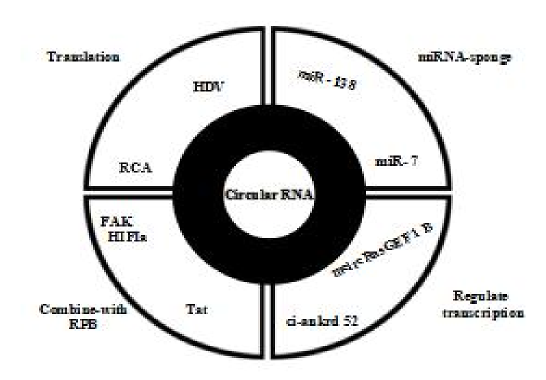


图 2 环状 RNA 的主要功能

Fig. 2 The main functions of circRNAs

FAK, focal adhesion kinase;HIF1α, human hypoxia-inducible factor 1α; Tat, transactivating regulatory protein; RCA, rolling circle amplification mechanism; HDV, hepatitis D virus; ci-ankrd52, ci-ankyrin repeat domain 52.

2. circRNA 与胃癌

circRNA 的分子特征和生物学功能使其有可能未来作为胃癌诊断与治疗的潜在标志物与靶点。下面，我们主要集中讨论最新的 circRNA 在胃癌方面的研究进展（表 2）。

2.1 circRNA 与胃癌发生发展的关系

miRNA 是生物体内普遍存在的一种调控性非编码 RNA，它们通常在转录后水平通过降解或者抑制目标 mRNA 来影响成百上千的致癌基因的表达[17]。与癌周非肿瘤组织相比，circRNA 在癌症组织中表达异常，这些异常表达的 circRNA 通过干扰 miRNA 或参与其他生物学过程来影响癌症的发生。研究发现，miR-7 可以抑制胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭，促进胃癌细胞凋亡。在胃癌细胞中，miR-7 既可通过降解表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）的 mRNA、降低蛋白质水平来抑制胃癌细胞的增殖和侵袭[28]；还可抑制胰岛素生长因子受体（insulin-like growth factor 1 receptor，

IGF1R），使E-钙黏蛋白表达量增加、部分逆转上皮-间质转化，从而抑制人胃癌细胞侵袭与转移[29]。作为 miRNA 海绵，circRNA CDR1as 有 miR-7 的结合位点 ciRS-7，ciRS-7 通过结合 miR-7 间接调控 miR-7 靶标的表达，从而多途径影响胃癌的发生和发展[19]。总之，胃癌的发生发展与过表达 ciRS-7 抑制 miR-7 的表达从而增加 EGFR、IGF1R 的表达量有关[29-31]。

circRNA 失调也可能参与胃癌的进展。利用高通量测序，许多表达失调的 circRNA 也已在胃癌中发现。例如，与正常组织相比，hsa_circ_0001649、hsa_circ_0000190、hsa_circ_0000096 等在胃癌组织和/或胃癌细胞中下调[21-34]。hsa_circ_0001649 的下调与胃癌病理分化程度显著相关[32]；hsa_circ_0000096 通过调节细胞周期蛋白 D1、CDK6、MMP-2 和 MMP-9 的表达抑制细胞增殖和迁移[34]；而 hsa_circ_0000190 的表达水平与胃癌的瘤直径、淋巴结转移、远处转移、TNM 分期和 CA19-9 水平相关[33]。　　还有研究[35]通过分析 circRNA、miRNA、mRNA 表达以及它们在胃癌组织和癌旁组织的关系发现，circRNA 可以通过与 miRNA 相互作用，建立起 circRNA-miRNA-mRNA 之间的联系，从而在胃癌发生发展中起调控作用。同时，CD44、CXXC5、MYH、MALAT1 以及其他一些基因也可以通过 circRNA 和 miRNA 以及 miRNA 和 mRNA 之间的相互作用来影响胃癌的发生发展。

2.2 circRNA 在胃癌诊疗方面的应用价值

由于 circRNA 失调可能参与胃癌的进展，许多表达失调的 circRNA 也已在胃癌患者的胃癌组织、细胞、甚至血浆中发现[36]，circRNA 未来可能成为胃癌诊断及预后评估的潜在标志物。例如，研究发现 hsa_circ_0000190 的表达水平在胃癌组织和胃癌患者血浆中下调，且它在敏感性和特异性方面优于常用的标志物如 CEA 和 CA19-9[33]。hsa_circ_002059 在胃癌组织中表达低于癌旁组织，且其在外周血中稳定存在，更适合作为诊断标志物[37]。还有研究人员以 4 个 circRNA（hsa_circ_101308、hsa_circ_104423、hsa_circ_104916 和 hsa_circ_100269）表达水平为基础构建了一个胃癌复发概率风险评分公式，用来预测III期胃癌根治术后早期复发情况[38]。

由于一部份 circRNA 可以通过 miRNA 海绵作用调控肿瘤发展，若能找到这些 miRNA 对应的 circRNA 海绵，不仅有可能寻找到未来新的胃癌分子标志物，还可以发现影响胃癌发生的调控分子。例如，EGFR 在胃癌中常过度表达，是一种重要的治疗靶点。研究者发现 miR-7 通过结合 EGFR mRNA 非编码区

三个靶点下调 EGFR 的表达，从而诱导胃癌细胞周期阻滞和凋亡[39]。同时， miR-7 通过作用于 IGF1R 和黏着斑激酶上调上皮钙粘附素的含量[40-42]，从而减少上皮-间质转换，具有间接抑癌作用。Chen 等[43]研究发现，circPVT1 在胃癌组织中的表达水平高于癌旁组织，且 circPVT1 作为 miR-125 的“海绵”，能够促进胃癌细胞的增殖。同时，通过 Kaplan-Meier 方法绘制总生存期（overall survival，OS）和无病生存期（disease free survival，DFS）曲线，观察到 circPVT1 的水平可作为患者的 OS 和 DFS 的独立预后标志物。另有学者还发现，circPVT1 能竞争性结合 let-7，而抑制 let-7 调控的下游基因(IGF2BP1、KRAS 和 HMGA2) 最终将抑制衰老进程[44]。还有一些 circRNA 仅含有少量甚至不含有 miRNA 结合位点，而是通过与反式作用因子等调控蛋白结合形成复合物的方式影响癌细胞的生长[45]。例如，circ-Foxo3 通过与细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂、周期蛋白依赖性激酶形成复合物阻碍了细胞周期的进程。在肿瘤细胞中，circ-Foxo3 的含量减少，细胞周期不能得到合理抑制，细胞增殖加快[25]。

表 2 circRNA 与胃癌

Table 1 CircRNAs in gastric cancer

CircRNA	Sample type	Sample number	Expression in tumors	Clinical correlation	Function	Methods	Reference
hsa_circ_002059	Tissue/Plasma	101 Paired cancer tissues and adjacent nontumorous tissues; 36 paired plasma samples from preoperative and postoperative patients.	Down	Distal metastasis, TNM stage, Gender and age		qRT-PCR	[37]
hsa_circ_0001649	Tissue/ plasma	76 Tumor tissue samples and their paired paracancerous histological normal tissues; 20 patients' whole blood samples preoperatively and	Down	Pathological differentiation		qRT-PCR	[32]

		postoperatively.					
hsa_circ_0000190	Tissue/ plasma	104 paired cancer tissues and adjacent non-tumor tissues; 104 plasma samples from cancer patients or health controls	Down	Tumor diameter, lymphatic metastasis, distal metastasis, TNM stage and CA19-9 levels		qRT-PCR	[33]
hsa_circ_0000096	Tissue	101 paired cancer tissues and adjacent non-tumorous tissues.	Down		Promotes cancer cell growth and migration by regulating cyclin D1, CDK6, MMP-2 and MMP-9	qRT-PCR	[34]
circPVT1	Tissue	187 Paired cancer specimens andadjacent normal tissues.	Up	An independent prognostic marker for overall survival and disease-free survival.	Promote cell proliferation by acting as a sponge for miR-125 family members.	qRT-PCR	[43]
hsa_circ_0003159	Tissue	108 paired gastric cancer tissues and adjacent non- tumorous tissues.	Down	Gender, distal metastasis, tumor-node-metastasis stage.		qRT-PCR	[46]
hsa_circ_0001895	Tissue	96 gastric cancer tissues and their adjacent non-tumorous tissues， 35 healthy gastric mucosa and 30 gastric dysplasia tissues.	Down	Cell differentiation, Borrmann type, tissue carcinoembryonic antigen expression.		qRT-PCR	[47]
hsa_circ_0006633	Tissue/ plasma	96 gastric cancer tissues and their adjacent non-tumorous tissues, 35 human healthy gastric mucosa, 51 gastritis mucosa, and 20 gastric	Down	Distal metastasis, tissue CEA level.		qRT-PCR	[48]

dysplasia tissues;
Plasma samples were obtained from 20 healthy volunteers and 20 gastric cancer patients.

3 问题和展望

以上有关 circRNA 的研究向我们展示了真核生物转录组的复杂性和多样性。然而，目前我们对 circRNA 的研究尚处起步阶段，关于 circRNA 形成、运输、降解、表达、翻译及功能方面仍有很多问题需要被进一步阐明。如：circRNA 的产生依赖怎样的机制?circRNA 是怎样在细胞核与细胞质间运输的？有哪些信号通路与蛋白质参与运输过程？circRNA 是怎样降解的?circRNA 的降解涉及了哪些信号通路?有哪些蛋白质或酶参与降解过程?circRNA 在组织细胞中的特异性表达以及时空特异性表达是如何被调控的？等等这些问题目前还没有清晰的答案。

circRNA 与胃癌的关系方面，由于 circRNA 在胃癌组织细胞及外泌体中具有差异性表达的特征，考虑其未来很可能作为生物学标记用于胃癌的临床诊断及预后评估。鉴于 circRNA 的结构和功能特性，对 circRNA 进行改造并将其用于基因表达调控以及胃癌的治疗或许是可行的。未来，随着对 circRNA 的不断深入探究，相信研究 circRNA 会更好地为了解与治疗人类疾病提供理论依据与技术指导。

REFERENCES

[1] Beeharry M K, Liu W T, Yan M, et al. New blood markers detection technology: A leap in the diagnosis of gastric cancer. World J Gastroenterol, 2016, 22(3):1202-1212.
[2] Jemal A, Bray F, Center M M, et al. Global cancer statistics. CACancerJ Clin, 2011, 61(2):69-90.
[3] Wang J, Qu J, Li Z, et al. Pretreatment platelet-to-lymphocyte ratio is associated with the response to first-line chemotherapy and survival in patients with metastatic gastric cancer. J Clin Lab Anal, 2017, e22185.
[4] Memczak S, Jens M, Elefsinioti A, et al. Circular RNAs are a large class of animal RNAs with regulatory potency. Nature, 2013, 495(7441):333-338.
[5] Shao Y, Li J, Lu R, et al. Global circular RNA expression profile of human gastric cancer and its clinical significance. Cancer Med. 2017,6(6):1173-1180.
[6] Cocquerelle C, Mascrez B, Hétuin D, et al. Mis-splicing yields circular RNA molecules. FASEB J, 1993, 7(1):155-160.
[7] Guo J U, Agarwal V, Guo H, et al. Expanded identification and characterization of mammalian circular RNAs. Genome Biol, 2014, 15(7):409.

[8] Qu S, Yang X, Li X, et al. Circular RNA: A new star of noncoding RNAs. Cancer Lett, 2015, 365(2):141-148.

[9] Jeck W R, Sorrentino J A, Wang K, et al. Circular RNAs are abundant, conserved, and associated with ALU repeats. RNA, 2013, 19(2):141-157.

[10] Zhang Y, Zhang X O, Chen T, et al. Circular intronic long noncoding RNAs. Molecular Cell, 2013, 51(6):792-806.

[11] Huang G, Li S, Yang N, et al. Recent progress in circular RNAs in human cancers. Cancer Lett, 2017，404:8-18.

[12] Zheng Q, Bao C, Guo W, et al. Circular RNA profiling reveals an abundant circHIPK3 that regulates cell growth by sponging multiple miRNAs. Nat Commun, 2016, 7(11215):11215.

[13] Salzman J, Chen R E, Olsen M N, et al. Cell-type specific features of circular RNA expression. PLoS Genet, 2013, 9(9):e1003777.

[14] Bahn J H, Zhang Q, Li F, et al. The landscape of microRNA, Piwi-interacting RNA, and circular RNA in human saliva. Clin Chem, 2015, 61(1):221-230.

[15] Yao T, Chen Q, Fu L, et al. Circular RNAs: Biogenesis, properties, roles, and their relationships with liver diseases. Hepatol Res,2017,47(6):497-504.

[16] Zhao M, Xie H, Hu Z D, et al. Circular RNA: New type of biomarkers and therapeutic targets. Progress in Biochemistry and Biophysics, 2016, 43(7):635-643.

[17] Nabih ES, Andrawes NG. The Association Between Circulating Levels of miRNA-181a and Pancreatic Beta Cells Dysfunction via SMAD7 in Type 1 Diabetic Children and Adolescents. J Clin Lab Anal,2016,30(5):727-731.

[18] Hansen T B, Jensen T I, Clausen B H, et al. Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges. Nature, 2013, 495(7441):384-388.

[19] Hansen T B, Kjems J, Damgaard C K. Circular RNA and miR-7 in cancer. CancerRes, 2013, 73(18):5609-5612.

[20] Braunschweig U, Barbosa-Morais N L, Pan Q, et al. Widespread intron retention in mammals functionally tunes transcriptomes. Genome Res, 2014, 24(11):1774-1786.

[21] Kelly S, Greenman C, Cook P R, et al. Exon Skipping Is Correlated with Exon Circularization. J Mol Biol, 2015, 427(15):2414-2417.

[22] Li Z, Huang C, Bao C, et al. Exon-intron circular RNAs regulate transcription in the nucleus.Nat Struct Mol Biol, 2015, 22(3):256-264.

[23] Ashwal-Fluss R, Meyer M, Pamudurti N R, et al. CircRNA biogenesis competes with pre-mRNA splicing.Mol Cell, 2014, 56(1):55-66.

[24] Ng WL,Marinov GK,Liau ES,et al.Inducible Ras-GEF1B circular RNA is a positive regulator of ICAM-1 in the TLR4/LPS pathway. RNA Biol,2016,13(9):861-871.

[25] Du W W, Yang W, Liu E, et al. Foxo3 circular RNA retards cell cycle progression via forming ternary complexes with p21 and CDK2.Nucleic Acids Res, 2016, 44(6):2846-2858.

[26] Bohjanen P R, Colvin R A, Puttaraju M, et al. A small circular TAR RNA decoy specifically inhibits Tat-activated HIV-1 transcription. Nucleic Acids Res, 1996, 24(19):3733-3738.

[27] Abe N, Matsumoto K, Nishihara M, et al. Rolling Circle Translation of Circular RNA in Living Human Cells. Sci Rep, 2015, 5:16435.

[28] Xie J, Chen M, Zhou J, et al. MiR-7 inhibits the invasion and metastasis of gastric cancer cells by suppressing epidermal growth factor receptor expression. Oncol Rep, 2014, 31(4):1715-1722.

[29] Zhao X, Dou W, He L, et al. MicroRNA-7 functions as an anti-metastatic microRNA in gastric cancer by targeting insulin-like growth factor-1 receptor. Oncogene, 2013, 32(11):1363-1372.
[30] Fang Y, Xue J L, Shen Q, et al. MicroRNA-7 inhibits tumor growth and metastasis by targeting the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway in hepatocellular carcinoma. Hepatology, 2012, 55(6):1852–1862.
[31] Janbabai G, Oladi Z, Farazmandfar T, et al. The prognostic impact of EGFR, ErbB2, and MET gene amplification in human gastric carcinomas as measured by quantitative Real-Time PCR. J Cancer Res Clin Oncol, 2015, 141(11):1945-1952.
[32] Li W H, Song Y C, Zhang H, et al. Decreased Expression of Hsa_circ_00001649 in Gastric Cancer and Its Clinical Significance. Dis Markers, 2017, 2017(2017):1-6.
[33] Chen S, Li T, Zhao Q, et al. Using circular RNA hsa_circ_0000190 as a new biomarker in the diagnosis of gastric cancer. Clin Chim Acta, 2017, 466:167-171.
[34] Li P, Chen H, Chen S, et al. Circular RNA 0000096 affects cell growth and migration in gastric cancer. Br J Cancer, 2017, 116(5):626-633.
[35] Sui W, Shi Z, Xue W, et al. Circular RNA and gene expression profiles in gastric cancer based on microarray chip technology. Oncol Rep, 2017, 37(3):1804-1814.
[36] Wang Y, Wang Z. Efficient backsplicing produces translatable circular mRNAs. RNA, 2015, 21(2):172-179.
[37] Li P, Chen S, Chen H, et al. Using circular RNA as a novel type of biomarker in the screening of gastric cancer. Clin Chim Acta, 2015, 444:132-136.
[38] Zhang Y, Li J, Yu J, et al. Circular RNAs signature predicts the early recurrence of stage III gastric cancer after radical surgery. Oncotarget, 2017, 8(14):22936-22943.
[39] Giles K M, Barker A, Zhang P M, et al. MicroRNA regulation of growth factor receptor signaling in human cancer cells. Methods Mol Biol, 2011, 676(19):147-163.
[40] Zhao X, Dou W, He L, et al. MicroRNA-7 functions as an anti-metastatic microRNA in gastric cancer by targeting insulin-like growth factor-1 receptor. Oncogene, 2013, 32(11):1363-1372.
[41] Kong X, Li G, Yuan Y, et al. MicroRNA-7 inhibits epithelial-to-mesenchymal transition and metastasis of breast cancer cells via targeting FAK expression. Plos One, 2012, 7(8):e41523.
[42] Wu DG, Wang YY, Fan LG, et al. MicroRNA-7 regulates glioblastoma cell invasion via targeting focal adhesion kinase expression. Chin Med J (Engl), 2011,124(17): 2616-2621.
[43] Li Y, Huang S. Response to "Circular RNA profile identifies circPVT1 as a proliferative factor and prognostic marker in gastric cancer," Cancer Lett. 2017 Mar 1; 388(2017): 208-219. Cancer Lett, 2017, 404:91-92.
[44] Li F, Zhang L, Li W, et al. Circular RNA ITCH has inhibitory effect on ESCC by suppressing the Wnt/β-catenin pathway. Oncotarget, 2015, 6(8):6001-6013.
[45] Yang W, Du W W, Li X, et al. Foxo3 activity promoted by non-coding effects of circular RNA and Foxo3 pseudogene in the inhibition of tumor growth and angiogenesis. Oncogene, 2016, 35(30):3919-3931.
[46] Tian M, Chen R, Li T, et al. Reduced expression of circRNA hsa_circ_0003159 in gastric cancer and its clinical significance. J Clin Lab Anal, 2017.

[47] Shao Y, Chen L, Lu R, et al. Decreased expression of hsa_circ_0001895 in human gastric cancer and its clinical significances. Tumour Biol, 2017, 39(4):1010428317699125.
[48] Lu R, Shao Y, Ye G, et al. Low expression of hsa_circ_0006633 in human gastric cancer and its clinical significances. Tumour Biol, 2017, 39(6):1010428317704175.